



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis



Henry Geovanni Gomez^a, María Teresa Rugeles^a y Fabián Alberto Jaimes^{b,c,*}

^a Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^b Grupo Académico de Epidemiología Clínica y Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^c Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

Recibido el 14 de febrero de 2013; aceptado el 21 de marzo de 2014

Disponible en Internet el 17 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Síndrome
de respuesta
inflamatoria
sistémica;
Inmunosupresión

KEYWORDS

Sepsis;
Systemic
inflammatory
response syndrome;
Immunosuppression

Resumen A pesar del conocimiento actual de la fisiopatología de la sepsis, esta enfermedad sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Alrededor del 40% de los pacientes admitidos a la unidades de cuidado intensivo desarrollan esta enfermedad, y del 20 al 50% de los pacientes sépticos mueren por complicaciones asociadas. La investigación actual busca comprender mejor los mecanismos celulares y moleculares de esta enfermedad, y extrapolar estos hallazgos en aplicaciones clínicas que mejoren el pronóstico de estos pacientes. Actualmente, se cree que un hospedero susceptible desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en respuesta a un patógeno; sin embargo, algunos individuos progresan hacia un estado de inmunoparálisis denominado síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), asociado a infecciones secundarias. El objetivo de esta revisión es resaltar las principales características de la fisiopatología de la sepsis, destacando las implicaciones clínicas de la investigación básica, desde una perspectiva inmunológica.

© 2013 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Key immunological characteristics in the pathophysiology of sepsis

Abstract Despite our current understanding of sepsis pathophysiology, this disease is still a leading cause of death worldwide. Forty percent of patients admitted to intensive care units develop this illness, and 20 to 50% of septic patients die due to its associated complications. Current research aims to improve our understanding of the cellular and molecular mechanisms of this disease and translate these findings into clinical applications that provide a better prognosis for these patients. Currently, it is believed that a susceptible host develops a systemic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjaimes@udea.edu.co (F.A. Jaimes).

inflammatory response syndrome (SIRS) after an encounter with a pathogen; however, some individuals progress to a state of immunoparalysis known as compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS), which has been associated with secondary infections. The purpose of the present review is to highlight the main features of sepsis pathophysiology and to highlight the clinical implications of basic research from an immunological perspective.

© 2013 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En 1972, Lewis Thomas introdujo el concepto de que la respuesta del sistema inmune frente a los microorganismos durante una infección puede ser tan fuerte que se convierta en nociva para nosotros mismos¹. Posteriormente, Roger Bone acuñó el término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS) para describir a aquellos pacientes que presentaban evidencia clínica de este fenómeno proinflamatorio². La introducción de este paradigma propició la realización de varios ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia de diversos agentes que pudieran disminuir los efectos adversos de la respuesta inflamatoria; sin embargo, ninguno produjo los resultados esperados³. Actualmente, se considera que la sepsis consiste en un estado de inflamación exacerbado que se desarrolla en respuesta a un patógeno. Algunos individuos, buscando regular el sistema, progresan hacia un estado de inmunoparálisis conocido como *síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria* (CARS) que parece volverlos susceptibles al desarrollo de infecciones secundarias e incluso a un mayor riesgo de muerte³. A pesar de los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, esta enfermedad continúa siendo un gran problema de salud mundial con una mortalidad que va del 20 al 50%, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico⁴. Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en nuestro país encontró que la mortalidad al día 28 en los pacientes con sepsis, sepsis grave, y choque séptico es de 7,3, 21,9 y 45,6%, respectivamente⁵. A continuación, se hará una descripción de los eventos inmunológicos asociados con el desarrollo de esta dolencia, así como los posibles blancos terapéuticos objeto de inmunomodulación.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El término SIRS fue propuesto en 1991 para describir un proceso inflamatorio que se encuentra asociado al menos con 2 de las siguientes manifestaciones clínicas: a) temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; b) frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; c) frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o evidencia de hiperventilación con una $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg y d) recuento de leucocitos en sangre periférica $>12.000/\text{mm}^3$ o $<4.000/\text{mm}^3$, o con presencia de neutrófilos inmaduros (bandas) $>10\%$ ⁶. Cuando el SIRS es el resultado de un proceso infeccioso se denomina sepsis⁶. La conferencia de consenso del 2001 evaluó esta propuesta

de definiciones y, aunque no encontró evidencia suficiente que permita un cambio sustancial en las mismas, destaca que los criterios del SIRS no son muy sensibles ni específicos y propone ampliar la lista de manifestaciones que pueden reflejar un proceso infeccioso con respuesta generalizada del individuo⁶.

Inducción y amplificación de la respuesta inflamatoria

Las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos invasores denominadas *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas *patrones moleculares asociados a daño* (DAMP)⁷. Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización celular específica y reconocen determinados PAMP⁷. La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria (fig. 1). Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo $\text{IKK}\alpha\beta$ para liberar el factor de transcripción NF- κB ; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias⁷. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias³.

Las bacterias gramnegativas han sido los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis; sin embargo, la frecuencia de los gérmenes grampositivos relacionados con esta enfermedad ha aumentado en los últimos años⁵. En Colombia, ambos grupos de microorganismos se encuentran asociados tanto a las infecciones adquiridas en la comunidad como a las intrahospitalarias⁵. El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente⁷ (fig. 1). Adicionalmente, el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los endolisosomas debido a que contiene secuencias CpG⁷ (fig. 1). El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos y

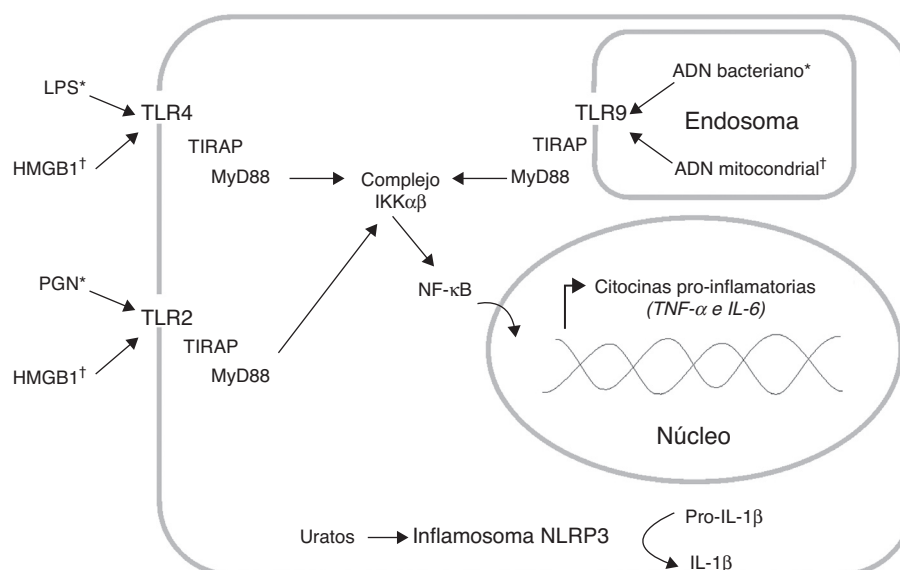


Figura 1 Producción de citocinas pro-inflamatorias a través de la activación de distintos receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los receptores tipo toll (TLR) reconocen tanto patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP*) como patrones moleculares asociados a daño (DAMP†). La interacción ligando receptor induce el reclutamiento de las moléculas adaptadoras TIRAP y MyD88, lo cual activa la vía de señalización que permite la disociación del complejo IKKαβ para liberar el factor de transcripción NF-κB; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas pro-inflamatorias. Adicionalmente, el inflamosoma NLRP3 puede reconocer los cristales de ácido úrico, lo cual induce la conversión de la Pro-IL-1β (forma inactiva) en IL-1β (forma activa). Lipopolisacárido (LPS), peptidoglicano (PGN).

mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas⁸. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1β, e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos⁸.

El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune⁹. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que modifica el plegamiento del ADN; esta puede ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados⁹. En el 2005, se reportó que la concentración plasmática de la HMGB1 de los pacientes con sepsis grave y choque séptico se mantiene elevada hasta por una semana después del ingreso al servicio hospitalario¹⁰. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en Europa encontró que la cinética de las concentraciones plasmáticas de la HMGB1 en los pacientes sépticos puede variar, dependiendo de la fuente primaria del sitio de infección¹¹. La HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4¹² (fig. 1), promoviendo aún más la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos¹³. Además, se ha demostrado que la HMGB1 induce un patrón distintivo en la expresión génica y la activación de los neutrófilos de pacientes sépticos¹⁴. Nuestro grupo estudió la utilidad diagnóstica¹⁵ y pronóstica¹⁶ de esta proteína, con resultados negativos en ambos casos.

Otros factores endógenos que pudieran contribuir al estado inflamatorio exacerbado son los DAMP mitocondriales; se ha demostrado que estas moléculas son reconocidas a través de receptores presentes en los neutrófilos e inducen

su activación, migración y degranulación tanto *in vivo* como *in vitro*¹⁷. Adicionalmente, se ha demostrado que los cristales de urato monosódico (producto de degradación de las purinas) inducen la producción de IL-1β a través del inflamosoma NLRP3 (fig. 1) y que además actúan en sinergia con el LPS para activar el TLR4, promoviendo aún más la producción de IL-1β¹⁸.

Susceptibilidad genética al desarrollo de un estado proinflamatorio

Desde las investigaciones iniciales se reportó el aumento de citocinas proinflamatorias en pacientes con sepsis, especialmente en aquellos individuos que morían a causa de esta enfermedad³. Los polimorfismos presentes en los promotores de los genes que codifican para las citocinas pudieran determinar las concentraciones plasmáticas de estas proteínas durante la respuesta a una infección³. De hecho, se han descrito diferentes variantes alélicas del gen que codifica para el TNF-α, entre ellas un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la posición -308 ubicada en la región del promotor que da origen a las variantes TNF1 (G/G) y TNF2 (G/A o A/A)¹⁹; el alelo TNF2 se presenta en baja frecuencia en la población y se ha asociado con una mayor producción de TNF-α²⁰. Diversos estudios han encontrado una asociación entre este polimorfismo y la susceptibilidad a desarrollar sepsis²¹; sin embargo, también se han reportado resultados contradictorios²². Recientemente, una revisión sistemática seguida de un metaanálisis encontró que el alelo TNF2 está asociado al desarrollo de sepsis; sin embargo, no encontró asociación alguna entre esta variante y la mortalidad observada en este grupo de pacientes²³.

También se han descrito polimorfismos en el gen que codifica la IL-1 β ; entre ellos el SNP-511 (C > T) que se ubica en la región promotora del gen y determina el nivel de expresión de la proteína²⁴. Aunque se ha encontrado asociación entre este polimorfismo y el riesgo de desarrollar sepsis²⁵, se requieren cohortes con un mayor número de individuos que permitan corroborar la participación de esta variante biológica en la fisiopatología de la enfermedad. Adicionalmente, se ha estudiado el polimorfismo -174 (G/C) ubicado en el promotor del gen que codifica para la IL-6 en el contexto de la sepsis²⁶; sin embargo, los hallazgos recopilados hasta la fecha han sido contradictorios²⁷.

Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria

El paradigma de la inflamación exacerbada no logra explicar completamente los eventos observados en los pacientes con sepsis³; de hecho, durante este proceso también se liberan moléculas antiinflamatorias que buscan regular la respuesta inmune², y en algunos casos se puede llegar a desarrollar un CARS². El CARS se ha asociado con cambios en el sistema inmune (tabla 1), entre los que se destacan la alteración en la expresión del HLA-DR en monocitos (mHLA-DR), la apoptosis en linfocitos y el aumento de las citocinas reguladoras, los cuales parecieran influir en el desarrollo de infecciones secundarias y la muerte del paciente²⁸. Sin embargo, los hallazgos asociados a CARS han sido principalmente descritos en cohortes aisladas, por lo que ha sido difícil hacer una caracterización completa de este proceso que permita proponer blancos terapéuticos susceptibles de inmunomodulación.

Expresión de HLA-DR en monocitos

Los monocitos son células del sistema inmune que se originan a partir de precursores mieloides presentes en la médula ósea, los cuales entran a la circulación y días después migran a los tejidos para diferenciarse en macrófagos²⁹. Adicionalmente, se ha demostrado que esta población celular puede diferenciarse a CD mieloides tanto *in vitro* como *in vivo*²⁹. Los monocitos expresan en forma constitutiva la molécula HLA-DR en su superficie y se ha determinado que en

individuos sanos el porcentaje de monocitos que la expresan es > 90%³⁰; sin embargo, su expresión puede estar disminuida de manera parcial o total en pacientes con sepsis³¹. Este proceso se ha asociado a defectos en la producción de citocinas proinflamatorias y en la presentación antigénica a los linfocitos T, alterando el desarrollo de una respuesta adaptativa adecuada³⁰. Un estudio realizado en Finlandia analizó el mHLA-DR en 61 pacientes con sepsis, admitidos a 2 unidades de cuidados intensivos de un hospital local, y encontró que el porcentaje de monocitos que expresaban HLA-DR de los individuos que fallecieron era significativamente menor al momento del ingreso con respecto a los sobrevivientes³². Hallazgos similares fueron encontrados en un estudio realizado en Grecia que incluyó una cohorte de 35 pacientes con diagnóstico de sepsis grave³³. En contraste, un estudio realizado en 93 pacientes en choque séptico no encontró diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de monocitos que expresaban mHLA-DR entre sobrevivientes y no sobrevivientes³⁴. Así mismo, una cohorte que incluyó a 35 pacientes con sepsis grave en Taiwán reportó resultados similares³⁵. Teniendo en cuenta la disparidad de estos hallazgos, algunos estudios han analizado las variaciones en la expresión del mHLA-DR en el tiempo. Monneret et al. estudiaron su expresión durante los días 1-2 y 3-4 en pacientes con choque séptico y encontraron que el porcentaje de monocitos que expresan HLA-DR era significativamente mayor en los sobrevivientes con respecto a los no sobrevivientes en los días 3-4³⁴. Un estudio prospectivo realizado en China midió el mHLA-DR durante los días 0, 3, y 7 en un grupo de 79 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis grave; los investigadores analizaron los cambios en el valor medido los días 3 y 7 con respecto al día 0 (Δ mHLA-DR₃ y Δ mHLA-DR₇) y encontraron que los pacientes con un Δ mHLA-DR₃ $\leq$ 4,8% presentaban mayor mortalidad que aquellos con un Δ mHLA-DR₃ > 4,8% (71,4 vs. 2,0%; OR 125; IC 95%: 13,93-1.121,67); de manera similar, los pacientes con un Δ mHLA-DR₇ $\leq$ 9% tenían mayor mortalidad que aquellos con un Δ mHLA-DR₇ > 9% (52,9 vs. 2,0%; OR 54,00; IC 95%: 5,99-486,08), lo cual sugiere que el cambio del mHLA-DR puede predecir de manera confiable la probabilidad de supervivencia en los pacientes con sepsis grave³⁶. Finalmente, cabe resaltar que niveles disminuidos de mHLA-DR también se han relacionado con el desarrollo de infecciones secundarias en pacientes con sepsis³⁰.

Tabla 1 Principales características inmunológicas del síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), su asociación con el desenlace clínico, su posible uso como biomarcador y el posible agente inmunomodulador requerido como terapia

Característica	Asociación (referencias)	Posible biomarcador	Posible agente inmunomodulador (referencias)
Disminución en la expresión del HLA-DR en monocitos	Mortalidad (35) Infección secundaria (29)	Δ mHLA-DR	G-CSF GM-CSF (40)
Apoptosis en linfocitos	Mortalidad (41) Infección secundaria (41)	% de linfocitos de sangre periférica en apoptosis	IL-7 e IL-15 (27)
Predominio de la respuesta Th2 sobre Th1	Mortalidad (46)	-	Anti-IL-10 (27)

La evidencia recopilada hasta el momento ha permitido proponer que el mHLA-DR debería ser empleado en el monitoreo del paciente en estado crítico³⁰, no solo en adultos sino también en niños, ya que el mHLA-DR también parece predecir de manera temprana el pronóstico de los pacientes con sepsis neonatal³⁷. Sin embargo, es indispensable realizar una caracterización muy completa de las alteraciones del mHLA-DR en los pacientes sépticos antes de emplear este posible biomarcador de manera rutinaria. Esto es porque se ha observado que la expresión de esta molécula puede ser modulada de manera diferencial de acuerdo al tipo de infección subyacente, el patógeno implicado y la severidad de la enfermedad³⁸. Adicionalmente, se ha observado que individuos con niveles elevados de IL-10 presentan una correlación inversa con el porcentaje de monocitos que expresan HLA-DR³⁹; de hecho, se ha demostrado que la IL-10 regula negativamente la expresión del HLA-DR en los monocitos clásicos CD14^{Alt}CD16⁻⁴⁰. Con base en todos estos estudios, se propuso que a los pacientes con sepsis que presenten disminución significativa del mHLA-DR se les debe administrar el factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonia de granulocito-macrófago (GM-CSF) como inmunomoduladores; sin embargo, un metaanálisis que analizó 12 ensayos clínicos aleatorios (RCT) con 2.380 pacientes no encontró evidencia suficiente que soporte el uso rutinario de estas sustancias en el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad⁴¹.

Apoptosis de linfocitos

La apoptosis es un tipo de muerte celular que morfológicamente se caracteriza por la contracción celular y la compactación y fragmentación del núcleo⁴². Este fenómeno puede ocurrir mediante la interacción de un ligando que interactúa con un receptor ubicado en la membrana plasmática de la célula (apoptosis extrínseca), por ejemplo la interacción del TNF- α con su receptor; o por el predominio de las proteínas proapoptóticas (BIM, PUMA u otras proteínas tipo BH3) sobre las antiapoptóticas (BCL2 y BCL-XL) debido a daño endógeno, lo cual induce la liberación del citocromo C por parte de la mitocondria y la activación de las caspasas efectoras (apoptosis intrínseca)⁴². Durante este proceso, las células en apoptosis liberan mediadores lipídicos los cuales atraen macrófagos, pero al mismo tiempo pueden inhibir la liberación de las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-12 y aumentar la liberación de factores inmunosupresores como la IL-10⁴³. Adicionalmente, las células en apoptosis expresan el fosfolípido fosfatidilserina en la cara externa de la membrana plasmática, lo cual conlleva su reconocimiento por fagocitos a través de diferentes receptores como los tipo TAM (TYRO3, AXL y MER)⁴³. Se ha demostrado que la activación de estos receptores inhibe la producción de citocinas proinflamatorias inducida por la señalización mediada por los TLR en células presentadoras de antígenos (CPA)⁴³.

Se ha observado que los pacientes con sepsis presentan evidencia de apoptosis masiva de linfocitos, tanto en sangre periférica como en tejido linfoide⁴². Esta muerte es inducida tanto por la vía extrínseca como por la intrínseca en los linfocitos T⁴⁴. La linfopenia resultante se asocia claramente

con la mortalidad, puesto que la destrucción masiva de las células del sistema inmune impide una respuesta efectiva contra el insulto primario y además favorece la aparición de infecciones secundarias⁴². La apoptosis se ha observado en diversas poblaciones de linfocitos T como LT CD4+, LT CD8+, y en CPA HLA-DR+ presentes en el bazo de individuos con sepsis grave⁴⁵. Además, la secreción de TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-10 por los esplenocitos de estos pacientes es menos del 10%, comparada con la secreción en controles no infectados; este patrón de citocinas es independiente de la edad, del tiempo que dure la enfermedad, del uso de corticoesteroides y del estado nutricional⁴⁵. Con base en estas evidencias, se ha propuesto el uso de las citocinas IL-7 e IL-15 para limitar la extensión de la apoptosis en pacientes con sepsis; además, la IL-15 también podría ayudar a restaurar la función efectora de los linfocitos²⁸.

Predominio de la respuesta tipo Th2 sobre Th1

Los linfocitos T CD4+ «ayudadores» representan una población celular heterogénea que se puede clasificar de acuerdo con el perfil de citocinas producidas luego de ser estimulados⁴⁶. Durante las fases tempranas de la presentación antigénica, las CD activadas producen IL-12 que induce la polarización de los linfocitos T hacia un perfil Th1, caracterizado por la producción de citocinas proinflamatorias tales como el IFN- γ y el TNF- α ; sin embargo, este fenómeno es transitorio y estas mismas células propician la respuesta tipo Th2, en la que predominan las citocinas reguladoras como la IL-4 e IL-10⁴⁶. Algunos individuos con sepsis presentan niveles plasmáticos elevados tanto de citocinas proinflamatorias como de citocinas antiinflamatorias; sin embargo, el predominio de IL-10 sobre TNF- α es considerado un indicador de mal pronóstico⁴⁷. Aunque la IL-10 puede ser producida por linfocitos T polarizados hacia la respuesta tipo Th2, esta citocina reguladora también puede ser secretada por monocitos, macrófagos, CD mieloides, neutrófilos y células T reguladoras⁴⁸. Se ha demostrado que la producción de IL-10 por parte de las células T puede ser modulada positivamente a través de la IL-6 y el TGF- β ⁴⁹, mientras que en los macrófagos la producción de IL-10 se modula positivamente mediante la proteína C reactiva⁵⁰. Adicionalmente, una mayor producción de IL-10 pudiera estar relacionada con la presencia de polimorfismos presentes en la región promotora del gen que codifica para esta citocina⁵¹. Una de las principales funciones de la IL-10 es regular la respuesta inmune frente a los patógenos; esta actividad biológica se ejerce mediante la inhibición en la producción de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-6, IL-12 e IL-1 β y la regulación negativa de la expresión del complejo mayor de compatibilidad clase II en monocitos activados por LPS⁴⁸. La IL-10 también inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80 y de la molécula de adhesión ICAM-1 en monocitos/macrófagos; además, inhibe tanto la generación de CD derivadas de monocitos, como la maduración de las CD estimuladas con LPS, alterando de esta manera la presentación antigénica y, por ende, la proliferación y activación de las células T⁴⁸. Teniendo en cuenta estos hallazgos se ha propuesto el uso de anti-IL-10 como posible agente inmunomodulador en los pacientes con sepsis que presenten niveles muy elevados de esta citocina reguladora²⁸.

Conclusiones

La fisiopatología de la sepsis es un proceso complejo que involucra diversos elementos del sistema inmune, los cuales participan durante las diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad. Entre ellas encontramos el reconocimiento inicial de los microorganismos a través de receptores presentes en las CPA, la amplificación de la respuesta inflamatoria por el reconocimiento de moléculas endógenas asociadas a daño, la producción de citocinas pro- y antiinflamatorias, la modulación en la expresión de mHLA-DR, y la apoptosis masiva de los linfocitos T. Aunque es muy probable que el genotipo del individuo contribuya a la susceptibilidad de padecer esta enfermedad, es el balance adecuado de los diferentes componentes lo que debe permitir alcanzar la regulación «estéril», sin causar un daño colateral excesivo. A pesar de estos avances, aún falta entender mejor la manera en la que cada uno de estos elementos contribuye al desarrollo de esta dolencia; además, es indispensable caracterizar los biomarcadores que permitan identificar claramente cuáles individuos se encuentran en fase proinflamatoria y cuáles presenten características de inmunosupresión inducida por sepsis. Cuando esto suceda, se podrá introducir la inmunomodulación como una herramienta terapéutica efectiva que permita disminuir tanto la mortalidad como la comorbilidad en los pacientes con sepsis.

Financiación

Financiado por Estrategia de Sostenibilidad 2013-2014 del Grupo Inmunovirología y del Grupo Académico de Epidemiología Clínica de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Thomas L. Germs. *N Engl J Med*. 1972;287:553–5.
2. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235–43.
3. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138–50.
4. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–53.
5. Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011;39:1675–82.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6.
7. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30:16–34.
8. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428–35.
9. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418:191–5.
10. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, Rauvala H, Herman G, Tracey KJ, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:564–73.
11. Van Zoelen MA, Laterre PF, van Veen SQ, van Till JW, Wittebole X, Bresser P, et al. Systemic and local high mobility group box 1 concentrations during severe infection. *Crit Care Med*. 2007;35:2799–804.
12. Park JS, Gamboni-Robertson F, He Q, Svetkauskaite D, Kim JY, Strassheim D, et al. High mobility group box 1 protein interacts with multiple Toll-like receptors. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;290:C917–24.
13. Youn JH, Oh YJ, Kim ES, Choi JE, Shin JS. High mobility group box 1 protein binding to lipopolysaccharide facilitates transfer of lipopolysaccharide to CD14 and enhances lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha production in human monocytes. *J Immunol*. 2008;180:5067–74.
14. Silva E, Arcaroli J, He Q, Svetkauskaite D, Coldren C, Nick JA, et al. HMGB1 and LPS induce distinct patterns of gene expression and activation in neutrophils from patients with sepsis-induced acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2007;33:1829–39.
15. Gámez-Díaz LY, Enriquez LE, Matute JD, Velásquez S, Gómez ID, Toro F, et al. Diagnostic accuracy of HMGB-1, sTREM-1, and CD64 as markers of sepsis in patients recently admitted to the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18:807–15.
16. Velásquez S, Matute JD, Gámez LY, Enriquez LE, Gómez ID, Toro F, et al. Characterization of nCD64 expression in neutrophils and levels of s-TREM-1 and HMGB-1 in patients with suspected infection admitted in an emergency department. *Biomedica*. 2013;33:643–52.
17. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464:104–7.
18. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Bodar E, van der Ven J, Kullberg BJ, Netea MG, et al. Crystals of monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1 beta by mononuclear cells through a caspase 1-mediated process. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:273–8.
19. Wilson AG, di Giovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet*. 1992;1:353.
20. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:3195–9.
21. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: A multicenter study. *JAMA*. 1999;282:561–8.
22. Gordon AC, Lagan AL, Aganna E, Cheung L, Peters CJ, McDermott MF, et al. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: A prospective multicentre study. *Genes Immun*. 2004;5:631–40.
23. Teuffel O, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38:276–82.
24. Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet*. 1992;1:450.
25. Davis SM, Clark EA, Nelson LT, Silver RM. The association of innate immune response gene polymorphisms and puerperal group A streptococcal sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(308):e1–8.
26. Schlüter B, Raufhake C, Erren M, Schotte H, Kipp F, Rust S, et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174

- G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:32–7.
27. Sutherland AM, Walley KR, Russell JA. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33:638–44.
 28. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med.* 2010;363:87–9.
 29. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood.* 2010;116:e74–80.
 30. Venet F, Lepape A, Monneret G. Clinical review: Flow cytometry perspectives in the ICU - from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit Care.* 2011;15:231.
 31. Venet F, Tissot S, Debard AL, Faudot C, Crampé C, Pachot A, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:1910–7.
 32. Hynninen M, Pettilä V, Takkunen O, Orko R, Jansson SE, Kuusela P, et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock.* 2003;20:1–4.
 33. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, Gogos CA. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:161–7.
 34. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohé J, Venet F, Debard AL, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1175–83.
 35. Wu HP, Shih CC, Lin CY, Hua CC, Chuang DY. Serial increase of IL-12 response and human leukocyte antigen-DR expression in severe sepsis survivors. *Crit Care.* 2011;15:R224.
 36. Wu JF, Ma J, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Li LF, et al. Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15:R220.
 37. Genel F, Atlihan F, Ozsu E, Ozbek E. Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *J Infect.* 2010;60:224–8.
 38. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, Giannikopoulos G, Vaki I, Maravitsa P, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care.* 2010;14:R96.
 39. Monneret G, Finck ME, Venet F, Debard AL, Bohé J, Bienvenu J, et al. The antiinflammatory response dominates after septic shock: Association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett.* 2004;95:193–8.
 40. Kim OY, Monsel A, Bertrand M, Coriat P, Cavaillon JM, Adib-Conquy M. Differential down-regulation of HLA-DR on monocyte subpopulations during systemic inflammation. *Crit Care.* 2010;14:R61.
 41. Bo L, Wang F, Zhu J, Li J, Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: A meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R58.
 42. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med.* 2009;361:1570–83.
 43. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell.* 2010;140:798–804.
 44. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Coopersmith CM, Karl IE. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol.* 2005;174:5110–8.
 45. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306:2594–605.
 46. Langenkamp A, Messi M, Lanzavecchia A, Sallusto F. Kinetics of dendritic cell activation: Impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells. *Nat Immunol.* 2000;1:311–6.
 47. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: A marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000;181:176–80.
 48. Sato T, Terai M, Tamura Y, Alexeev V, Mastrangelo MJ, Selvan SR. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: A target for anticancer immunotherapy. *Immunol Res.* 2011;51:170–82.
 49. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol.* 2007;8:1390–7.
 50. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol.* 2002;169:7019–25.
 51. Shu Q, Fang X, Chen Q, Stuber F. IL-10 polymorphism is associated with increased incidence of severe sepsis. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:1756–9.